

**OPTIMASI DAN VALIDASI METODE
PENETAPAN KADAR KRIM ASIKLOVIR SECARA
KROMATOGRAFI CAIR KINERJA TINGGI**

Skripsi
**Untuk melengkapi syarat – syarat guna memperoleh gelar
Sarjana Farmasi**

Disusun Oleh :
Muhamad Zaenudin
1304015326









**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI DAN SAINS
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PROF. DR. HAMKA
JAKARTA
2020**

Skripsi dengan judul

**OPTIMASI DAN VALIDASI METODE
PENETAPAN KADAR KRIM ASIKLOVIR SECARA
KROMATOGRAFI CAIR KINERJA TINGGI**

Telah disusun dan dipertahankan di hadapan penguji oleh :
Muhamad Zaenudin, NIM 1304015326

	Tanda Tangan	Tanggal
<u>Ketua</u> Wakil Dekan I apt. Drs. Inding Gusmayadi, M.Si.		7/121
<u>Penguji I</u> apt. Hariyanti, M.Si.		10/9 - 20
<u>Penguji II</u> apt. Dra. Hurip Budi Riyanti, M.Si.		10/9 - 20
<u>Pembimbing I</u> apt. Almawati Situmorang, M.Farm.		10/9 - 20
<u>Pembimbing II</u> Dr. apt. Supandi, M.Si.		10/9 - 20
<u>Mengetahui:</u>		
Ketua Program Studi Farmasi apt. Kori Yati, M.Farm.		10/9 - 20

ABSTRAK

OPTIMASI DAN VALIDASI METODE PENETAPAN KADAR KRIM ASIKLOVIR SECARA KROMATOGRAFI CAIR KINERJA TINGGI

Muhamad Zaenudin
1304015326

Asiklovir merupakan turunan asiklik guanosin yang selektif menghambat replikasi virus herpes, dengan aktivitas antivirus klinis yang kuat terhadap virus herpes simpleks dan *Varicella zoster*. Penelitian ini bertujuan mendapatkan metode yang efektif dan efisien serta melakukan validasi terhadap metode yang didapat pada penetapan kadar Krim Asiklovir. Kondisi kromatografi terdiri dari kolom YMC - Triart C18 (4,6 x 150 mm, 5 μ m), fase gerak H₂O - Asetonitril (95:5), laju alir 1,2 mL/menit, volume penyuntikan 20 μ L, panjang gelombang 252,0 nm dengan *run time* 5 menit. Hasil analisis diperoleh waktu retensi \pm 3,5 menit. Nilai *LOD* dan *LOQ* sebesar 0,27 μ g/mL dan 0,83 μ g/mL. Nilai simpangan baku rata-rata (*RSD*) presisi sebesar 0,35% dan akurasi sebesar 0,34%. Uji ketangguhan menunjukkan bahwa metode tersebut tahan terhadap variasi fase gerak, metode analisis Krim Asiklovir memenuhi persyaratan *ICH* 1994, sehingga dapat digunakan untuk penetapan kadar Asiklovir dalam sediaan Krim.

Kata kunci : KCKT, krim asiklovir, optimasi, validasi metode, penetapan kadar.

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim

Alhamdulillah, penulis memanjatkan puji dan syukur ke hadirat Allah SWT karena berkat rahmat dan hidayah-Nya penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi, dengan judul “**OPTIMASI DAN VALIDASI METODE PENETAPAN KADAR KRIM ASIKLOVIR SECARA KROMATOGRAFI CAIR KINERJA TINGGI**”.

Penulisan skripsi ini dimaksudkan untuk memenuhi tugas akhir sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Farmasi (S.Farm) pada Program Studi Farmasi Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA, Jakarta.

Pada kesempatan yang baik ini penulis ingin menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada yang terhormat:

1. Bapak Dr. apt. Hadi Sunaryo, M.Si., selaku Dekan Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA, Jakarta.
2. Bapak Drs. apt. Inding Gusmayadi, M.Si., selaku Wakil Dekan I Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA, Jakarta.
3. Ibu Dra. Sri Nevi Gantini, M.Si., selaku Wakil Dekan II Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA, Jakarta.
4. Ibu apt. Ari Widayanti, M. Farm., selaku Wakil Dekan III Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA, Jakarta.
5. Ibu apt. Kori Yati, M. Farm., selaku Ketua Program Studi Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA, Jakarta, yang telah memberikan kemudahan dalam proses penyelesaian skripsi ini.
6. Ibu apt. Almawati Situmorang, M.Farm., selaku pembimbing I yang senantiasa membantu dalam memberikan bimbingan, arahan, dan nasehat-nasehat yang sangat berarti selama penelitian sehingga terselesaikannya skripsi ini.
7. Bapak Dr. apt. Supandi, M.Si., selaku pembimbing II yang telah memberi arahan serta bimbingan dalam penyusunan skripsi ini.
8. Bapak, Ibu Dosen dan Laboran Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA yang telah memberi dukungan dan ilmu bermanfaat.
9. Pimpinan dan seluruh staff kesekretariatan yang telah membantu segala administrasi selama menempuh pendidikan di Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA, Jakarta.
10. Ayahanda Jura dan Ibunda Ratima tercinta yang selalu memberi doa dan dukungan tanpa batas kepada penulis, baik moril maupun materi, serta kepada Bapak Saman (Alm), Kakanda Sumardi dan Runa yang selalu menjadi semangat dalam menempuh pendidikan hingga menyelesaikan skripsi ini.
11. Kakanda Ujang, Santoso Anhar, Eha Solehaniati, Dadang Darmaji, Ayip Nurzeha, Lc., Adinda Hilda Agustin, Giska Amelia, Dede Muziburohman, Juned Junaedi, Keluarga besar Athallah serta Keluarga besar Bapak Khasan, atas bantuan, semangat dan perhatian yang diberikan selama menempuh pendidikan hingga menyelesaikan skripsi ini.
12. Bapak apt. Irving Widyawan, M.Farm.Ind., Ibu Nurbaiti, S.E., apt. Wahyu Sulistyorini, S.Farm., apt. Winda Riyani, S.Farm., apt. Wiwik Wulandari S.Farm., Irma Wulandari, S.E., apt. Ineu Nurshiam, S.Farm., apt. Yulistin

Utari, S.Farm., Ibu apt. Gandes Winarni, S.Farm., Ibu Eny, A.Md.Far., yang senantiasa membantu dalam memberikan bimbingan, arahan, dan nasehat-nasehat yang sangat berarti selama menempuh pendidikan hingga menyelesaikan skripsi ini.

13. Ibu apt. Julia Totong, M.Farm-Klin., Ibu Dra. apt. Senny Limawan, selaku *Head of Dept. Pharmacy* Mayapada Hospital Jakarta Selatan dan Keluarga Besar Mayapada Hospital Jakarta Selatan, yang telah memberikan dukungan dan motivasi selama menempuh pendidikan dan penelitian.
14. Bapak Drs. apt. Ika Persada, M.M., Bapak apt. Jejen Nugraha, S.Si., M.M., Bapak apt., Hadi Kardoko, S.Si., M.M., dan Keluarga Besar PT Kimia Farma, Tbk. Kantor Pusat, yang telah memberikan dukungan dan motivasi selama menempuh pendidikan dan penelitian.
15. Seluruh Keluarga Besar *Quality Assurance*, *Quality Control* dan Produksi PT Kimia Farma, Tbk. Plant Jakarta (Ratna Setyaningsih, Mbak Desy Dwi Purwanti, S.T., Ibu Muji Suliadini, Mas Okky Putra Pratama, Mas Fajar Wahyutomo, S.T.), atas saran, bantuan serta semangat yang diberikan selama penelitian.
16. Seluruh sahabat “Gembel Kampus”, “IONNSS”, “Gemblong”, “SIANOS”, Intan Purnama Sari, S.Farm., Fadis Ruliansyah, A.Md.Farm, Asep Saphari, Ade Chandara Sutrisna, S.I.Kom., Hasim Utomo, A.Md.Kom., Anggita Niwan Mawarni, S.T., Kadek Yuliani, S.KM., yang selalu memberikan dukungan, semangat, doa dan motivasi selama menempuh pendidikan dan penelitian.
17. Seluruh teman-teman angkatan 2013, adik-adik tingkat yang secara langsung maupun tidak langsung telah menemani selama menempuh pendidikan dan membantu kelancaran dalam proses penelitian, yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.
18. Semua pihak yang tidak bisa disebutkan namanya satu-persatu.

Akhir kata, penulis berharap Tuhan Yang Maha Esa yang akan membalas semua kebaikan segala pihak yang telah membantu. Penulis menyadari penulisan skripsi ini masih jauh dari sempurna karena keterbatasan ilmu dan kemampuan penulis. Untuk itu semua saran dan kritik dari pembaca yang membangun sangat diharapkan. Penulis berharap skripsi ini dapat berguna bagi semua pihak yang memerlukan.

Jakarta, Agustus 2020
Penulis

DAFTAR ISI

	Hlm.
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
ABSTRAK	ii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR TABEL	vii
DAFTAR GAMBER	viii
DAFTAR LAMPIRAN	ix
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Permasalahan Penelitian	2
C. Tujuan Penelitian	2
D. Manfaat Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
A. Teori	4
1. Asiklovir	4
2. Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT)	5
3. Validasi Metode Analisa	9
B. Kerangka Berfikir	14
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	16
A. Tempat dan Waktu Penelitian	16
B. Bahan Penelitian	16
C. Alat Penelitian	16
D. Pola Penelitian	16
E. Prosedur Penelitian	16
1. Persiapan kondisi pengerjaan	16
2. Penentuan panjang gelombang maksimal asiklovir	18
3. Optimasi kondisi kromatografi (fase gerak, pelarut dan laju alir)	18
4. Validasi metode analisis penetapan kadar Krim Asiklovir	19
5. Analisa Data	22
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	25
A. Pemilihan Metode Analisis Krim Asiklovir yang tepat	25
B. Optimasi Kondisi Kromatografi	25
C. Validasi Metode Krim Asiklovir	27
BAB V SIMPULAN DAN SARAN	36
A. Simpulan	36
B. Saran	36
DAFTAR PUSTAKA	37
LAMPIRAN	39

DAFTAR TABEL

	Hlm.
Tabel 1. Komposisi Plasebo Krim Asiklovir	17
Tabel 2. Optimasi Kondisi Kromatografi	18
Tabel 3. Penimbangan <i>Working Standar</i> Asiklovir (Uji Linieritas)	20
Tabel 4. Penimbangan Sampel Krim Asiklovir 5% (Uji Akurasi)	21
Tabel 5. Penimbangan Sampel Krim Asiklovir 5% (Uji Presisi)	22
Tabel 6. Hasil Optimasi Penetapan Komposisi Fase Gerak	26
Tabel 7. Hasil Optimasi Laju Alir	27
Tabel 8. Hasil Uji Kesesuaian Sistem (UKS) Asiklovir hari ke-1	28
Tabel 9. Hasil Rata-rata Uji Kesesuaian Sistem (UKS) Asiklovir	28
Tabel 10. Hasil Uji Selektifitas	30
Tabel 11. Data Larutan Sampel Uji Linieritas	31
Tabel 12. Data Larutan Sampel Uji Presisi	32
Tabel 13. Data Larutan Sampel Uji Akurasi	33
Tabel 14. Data <i>Robustness</i> Variasi Fase Gerak	34
Tabel 15. Data <i>Robustness</i> Uji Kestabilan Larutan	35
Tabel 16. Kondisi Kromatografi dari Literatur	39
Tabel 17. Data Persamaan Regresi Linier dan Perhitungan <i>LOD</i> dan <i>LOQ</i>	55
Tabel 18. Data Penimbangan Standar dan Sampel Uji Ketangguhan	67

DAFTAR GAMBER

	Hlm.
Gambar 1. Rumus Bangun Asiklovir	4
Gambar 2. Gambar Spektrum Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Asiklovir	40
Gambar 3. Kurva Linieritas Penetapan Kadar Asiklovir	54
Gambar 4. Botol <i>Working Standar</i> Asiklovir yang digunakan	67



DAFTAR LAMPIRAN

	Hlm.
Lampiran 1. Kondisi Kromatografi dari Literatur	39
Lampiran 2. Data Uji Penetapan Panjang Gelombang Maksimal	40
Lampiran 3. Kromatogram Optimasi Fase Gerak A H ₂ O : Asetonitril (5:95)	41
Lampiran 4. Kromatogram Optimasi Fase Gerak B H ₂ O : Asetonitril (25:75)	42
Lampiran 5. Kromatogram Optimasi Fase Gerak C H ₂ O : Asetonitril (50:50)	43
Lampiran 6. Kromatogram Optimasi Fase Gerak D H ₂ O : Asetonitril (75:25)	44
Lampiran 7. Kromatogram Optimasi Fase Gerak E H ₂ O : Asetonitril (95:5)	45
Lampiran 8. Kromatogram Optimasi Laju Alir 0,8 mL/menit Fase Gerak E H ₂ O : Asetonitril (95:5)	46
Lampiran 9. Kromatogram Optimasi Laju Alir 1,0 mL/menit Fase Gerak E H ₂ O : Asetonitril (95:5)	47
Lampiran 10. Kromatogram Optimasi Laju Alir 1,2 mL/menit Fase Gerak E H ₂ O : Asetonitril (95:5)	48
Lampiran 11. Kromatogram Standar Untuk Validasi Uji Selektifitas, Linieritas dan Rentang, Presisi, Akurasi	49
Lampiran 12. Kromatogram Standar Untuk Uji Ketangguhan (Variasi Komposisi Fase Gerak dan Variasi Laju Alir)	50
Lampiran 13. Kromatogram Standar Untuk Uji Ketangguhan (Kestabilan Larutan)	51
Lampiran 14. Kromatogram Validasi Uji Selektifitas	52
Lampiran 15. Kromatogram Validasi Uji Linieritas	53
Lampiran 16. Kurva Linieritas Penetapan Kadar Asiklovir	54
Lampiran 17. Data Persamaan Regresi Linier dan Perhitungan <i>LOD</i> dan <i>LOQ</i>	55
Lampiran 18. Kromatogram Validasi Uji Presisi	56
Lampiran 19. Kromatogram Validasi Uji Akurasi	57
Lampiran 20. Kromatogram Validasi Uji Ketangguhan Kondisi Normal	58
Lampiran 21. Kromatogram Validasi Uji Ketangguhan Fase Gerak (A) 93:07	59
Lampiran 22. Kromatogram Validasi Uji Ketangguhan Fase Gerak (B) 97:03	60
Lampiran 23. Kromatogram Kondisi Normal (Jam ke-0)	61
Lampiran 24. Kromatogram Kondisi Normal (Jam ke-1)	62
Lampiran 25. Kromatogram Kondisi Normal (Jam ke-2)	63
Lampiran 26. Kromatogram Kondisi Normal (Jam ke-3)	64
Lampiran 27. Kromatogram Kondisi Normal (Jam ke-4)	65
Lampiran 28. Kromatogram Kondisi Normal (Jam ke-5)	66
Lampiran 29. Foto Standar dan Data Penimbangan Standar dan Sampel	67
Lampiran 30. Foto alat KCKT yang digunakan	68
Lampiran 31. Foto alat Spektrofotometer yang digunakan untuk penentuan panjang gelombang maksimal	69
Lampiran 32. Foto <i>Neraca</i> Analitik yang digunakan	70
Lampiran 33. Foto Sertifikat <i>Working Standar</i> yang digunakan	71
Lampiran 34. Foto Sertifikat Bahan Baku yang digunakan	72
Lampiran 35. Rumus Perhitungan yang digunakan dalam Validasi Metode Penetapan Kadar Asiklovir dalam sediaan Krim	73

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Asiklovir merupakan analog sintetis dari guanin yang digunakan dalam pengobatan dan pencegahan penyakit infeksi akibat *virus herpes simpleks* atau *varicella zoster*. Menurut data WHO (*World Health Organization*) Asiklovir termasuk ke dalam daftar obat penting yang diperlukan dalam sistem kesehatan dasar. Asiklovir merupakan salah satu obat antivirus yang ditemukan pada tahun 1977 (De Clercq & Field, 2006). Asiklovir bekerja spesifik terhadap virus herpes dengan mekanisme kerja mengganggu DNA Polymerase virus. Asiklovir tersedia dalam bentuk sediaan tablet, injeksi intravena, salep dan krim. Krim atau salep asiklovir berkhasiat spesifik tanpa mengganggu fisiologi sel-sel normal. Efek samping dari pemberian krim Asiklovir pada lesi genital dapat menyebabkan iritasi atau perasaan terbakar (Ganiswarna, 1995).

Menurut Undang-undang No. 36 tahun 2009 pasal 105 ayat 1 tentang kesehatan bahwa obat dan bahan obat harus memenuhi standar farmakope dan buku standar lain (Departemen Kesehatan RI, 2009). Salah satu parameter obat tersebut dikatakan memenuhi standar apabila kadar zat berkhasiat yang terkandung di dalamnya memenuhi persyaratan Farmakope Indonesia. Persyaratan Kadar Krim Asiklovir menurut Farmakope Indonesia edisi V tahun 2014 yaitu mengandung Asiklovir $C_8H_{11}N_5O_3$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket (Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan, 2014).

Berdasarkan Farmakope Indonesia edisi V tahun 2014 penetapan kadar Krim Asiklovir dilakukan dengan metode spektrofotometri, panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 255 nm dan pelarut yang digunakan adalah asam sulfat 0,5 M, etil asetat P, dan air. Pada Farmakope Indonesia edisi V tahun 2014 penetapan kadar Tablet Asiklovir dilakukan dengan metode pemisahan kromatografi menggunakan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *LI* – Oktadesil silane terikat secara kimiawi pada partikel mikro silika berpori atau partikel mikro keramik, dengan diameter 5 μ m sampai 10 μ m, fase gerak asam asetat 0,02 M, laju alir lebih kurang 1,5 mL/menit, panjang gelombang 254 nm

(Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan, 2014). Pada penelitian Anita Dwi Puspitasari, dkk., tahun 2017 dilakukan analisis penetapan kadar Salep Asiklovir dengan pemisahan kromatografi sistem isokratik menggunakan kolom C18 (4,6x100 mm, 5 μ m), fase gerak terdiri dari asetonitril, asam fosfat (80 : 20 v/v), laju alir 1 mL/menit, panjang gelombang 254 nm (Puspitasari et al., 2017). Pada penelitian Ilma Nugrahani, dkk., tahun 2016 dilakukan analisa penetapan kadar Tablet Asiklovir dengan FTIR (*fourier transforms infrared*) dengan panjang gelombang optimal 3700-3440 cm^{-1} (Nugrahani & Mussadah, 2016). Namun metode tersebut masih diperlukan pengembangan yang efisien dalam penerapannya di bidang industri agar dapat meminimalkan biaya analisa serta mendapatkan hasil analisa yang optimal.

Untuk mendapatkan hasil analisa yang optimal dapat dilakukan optimasi beberapa kondisi percobaan. Adapun optimasi yang paling sederhana dan yang paling sering dilakukan yaitu terhadap komposisi fase gerak dan laju alir (Rizky S, 2008). Pada penelitian ini akan dilakukan optimasi dan validasi dari penetapan kadar Asiklovir Krim dengan menggunakan metode penetapan kadar Asiklovir Tablet yang terdapat pada FI V tahun 2014. Modifikasi metode yang dilakukan adalah perubahan pada fase gerak dan laju alir.

B. Permasalahan Penelitian

Berdasarkan latar belakang di atas, dapat diidentifikasi permasalahan sebagai berikut:

1. Metode yang digunakan saat ini untuk krim asiklovir masih belum optimal.
2. Apakah metode tersebut dapat divalidasi sesuai dengan syarat uji validasi?

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan metode yang efektif dan efisien serta melakukan validasi terhadap metode yang didapat pada penetapan kadar Krim Asiklovir.

D. Manfaat Penelitian

Manfaat yang diharapkan dari penelitian ini adalah dapat mengefisiensi biaya yang dikeluarkan untuk analisa produk tersebut serta dapat memberikan informasi mengenai metode yang valid dan handal sehingga dapat digunakan sebagai acuan dalam proses analisis Krim Asiklovir. Selain itu, juga dapat meningkatkan penilaian mutu produk sehingga meningkatkan kepuasan terhadap konsumen.



DAFTAR PUSTAKA

- De Clercq, E., & Field, H. J. (2006). Antiviral prodrugs - The development of successful prodrug strategies for antiviral chemotherapy. *British Journal of Pharmacology*, 147, Hlm. 1-11. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706446>
- Departemen Kesehatan RI. (2009). UU RI No 36 Tentang Kesehatan. In *Kementrian Kesehatan RI*.
- Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan. (2014). Farmakope Indonesia Edisi V. In *Farmakope Indonesia Edisi V* (Edisi V, pp. 173–176). Departemen Kesehatan. <https://doi.org/10.18860/ling.v5i1.609>
- Ganiswarna, S. G. (1995). Farmakologi Dan Terapi Edisi 4. In R. Setiabudy, F. D. Suryatna, Purwastyastuti, & Nafrialdi (Eds.), *Departemen Farmakologi dan Terapeutik FKUI* (Edisi 4). Gaya Baru, Jakarta. <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>
- Guideline, I. C. H. H. T. (1994). Validation of Analytical Methods: Definitions and Terminology. *ICH Topic Q2A. London*.
- Harmita H. (2004). Petunjuk Pelaksanaan Validasi Metode Dan Cara Perhitungannya. *Majalah Ilmu Kefarmasian*, No.3, 1(1), 117–135. <http://psr.ui.ac.id/index.php/journal/article/download/3375/453>
- Harmita, K., Harahap, Y., & Supandi. (2019). *Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS)* (Edisi 1). PT ISFI Penerbitan, Jakarta.
- ICH Harmonised Tripartite Guideline. (2014). Validation of analytical procedures: text and methodology Q2 (R1). International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. In *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*.
- Nugrahani, I., & Mussadah, M. V. (2016). Development and validation analysis of acyclovir tablet content determination method using FTIR. *International Journal of Applied Pharmaceutics*, Vol. 8(Issue 3), Hlm. 43-47.
- Ornaf, R. M., & Dong, M. W. (2005). Key concepts of HPLC in pharmaceutical analysis. In *Separation Science and Technology*. [https://doi.org/10.1016/S0149-6395\(05\)80046-7](https://doi.org/10.1016/S0149-6395(05)80046-7)
- Puspitasari, A. D., Sumantri, S., & Aqidah Pawae, P. N. (2017). Validasi Metode Penetapan Kadar Asiklovir Dalam Sediaan Salep Menggunakan Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT). *Jurnal Inovasi Teknik Kimia*, Vol. 2(Issue 2), Hlm. 35-41. <https://doi.org/10.31942/inteka.v2i2.1943>

- Quadeib, B. T. Al. (2019). *DRUG DISCOVERY A simple RP-HPLC method for Acyclovir determination in tablet and cream dosage forms*. 13.
- Rizky S, R. A. M. (2008). *Optimasi Fase Gerak Metanol-Air Untuk Analisa Kuantitatif campuran teofilin dan Efedrin dalam Sampel Tablet Dengan Metode KCKT* [Universitas Airlangga]. <http://repository.unair.ac.id/id/eprint/10711>
- Rohman, A. (2009). *Kromatografi untuk Analisis Obat (Pertama)*. Graha Ilmu. Yogyakarta.
- Rohman, A. (2016). *Validasi dan Penjaminan Mutu Metode Analisis Kimia*. Gadjah Mada University Press & Anggota IKAPI. Yogyakarta.
- Susanti, M., & Dachriyanus, D. (2017). Kromatografi Cair Kinerja Tinggi. In *Kromatografi Cair Kinerja Tinggi*. Lembaga Pengembangan Teknologi Informasi dan Komunikasi (LPTIK) Universitas Andalas. <https://doi.org/10.25077/car.13.13>
- Tzanavaras, P. D., & Zacharis, C. K. (2008). Extraction of acyclovir from pharmaceutical creams for HPLC assay. Optimization and validation of pretreatment protocols. *Central European Journal of Chemistry*. <https://doi.org/10.2478/s11532-008-0002-y>

